Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H. B. Wuermeling

Prüfung eines Zusammenhanges zwischen mittlerer und hoher Restaktivität der menschlichen Serum-Cholinesterase nach Vergiftung mit E 600 (Paraoxon) und dem Geschlecht

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Manfred Erich Erasmus Göbel
aus Amberg

1976 № 336

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H. B. Wuermeling

Prüfung eines Zusammenhanges zwischen mittlerer und hoher Restaktivität der menschlichen Serum-Cholinesterase nach Vergiftung mit E 600 (Paraoxon) und dem Geschlecht

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Manfred Erich Erasmus Göbel
aus Amberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher von Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: o9. August 1976

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 4

II. Problemstellung 8

III. Experimentelle Untersuchungen .....

1. Methodik zur Messung der Serum-Cholinesteraseaktivität mit Butyrylcholinjodid als Substrat (in der Warburg-Apparatur)

a) Gewinnung des Serums 10
b) Angewandtes Meßverfahren 10
c) Inkubation mit E 600 (Paraoxon) 12
d) Messung der Cholinesteraseaktivität 12

2. Versuchsergebnisse 14

3. Auswertung 20

IV. Diskussion und Zusammenfassung 22

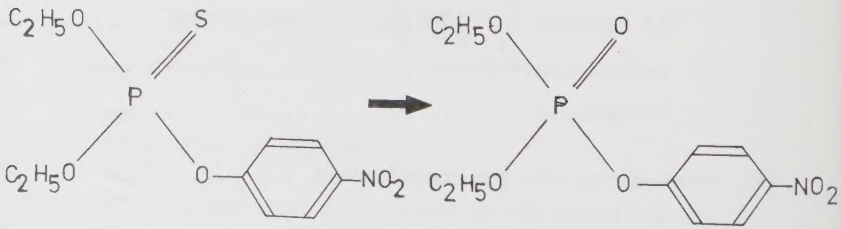
V. Literaturverzeichnis 24

I Einleitung

Organische Phosphorverbindungen (Alkylphosphate) sind sehr wirksame Insektengifte, die heute vor allem zur Bekämpfung von Insekten, bestimmten Milben- und Läusearten, Pilzen und Nematoden dienen und auf der ganzen Welt eine ungeheure Verbreitung erlangt haben. Während des Krieges wurden sie in Form der "Trilone" auch für den militärischen Einsatz bereitgestellt.

Ihre Giftwirkung beruht auf einer mehr oder weniger starken Hemmung der Cholinesterasen, wodurch eine endogene Acetylcholinvergiftung entsteht.

Der wohl bekannteste Vertreter aus der Gruppe der Alkylphosphate ist das E 605 (Parathion, O,O-Diäthyl-O (p-nitrophenyl)-thionophosphat). Aus ihm entsteht im Organismus durch chemische Umwandlung E 600 (Paraoxon, O,O-Diäthyl-O(p-nitrophenyl)-phosphat).



E 605 (Parathion) E 600 (Paraoxon)

Aldridge (1953) fand als erster im Serum verschiedener Tierarten und des Menschen ein E 600-spaltendes Enzym (Arylesterase, Paraoxonase), das nach seinen Untersuchungen mit der sogenannten A-Esterase identisch ist, die im Gegensatz zu der sogenannten B-Esterase (Carboxylesterase) von Organophosphaten nicht gehemmt wird.

Von Augustinsson und Heimbürger (1954), Mounter (1954), Friedberg und Erdmann (1959), Main (1960) sowie Schaumann und Schiller (1960) wurde die Serum-Arylesterase eingehender untersucht. Erdös und Boggs (1961) stellten fast nur in der menschlichen Serumfraktion IV-1, aber auch in der Albuminfraktion V Paraoxon-spaltende Fermente mit unterschiedlicher Hemmbarkeit fest.

In jüngster Zeit wurde von Skrinjarik-Spoljar und Reiner (1968) die fermentative Spaltung von E 600 und Armin (O-Äthyl-O-(p-nitrophenyl)-äthylphosphonat) durch menschliches Serum beschrieben.

Auch Krisch (1968) hat gezeigt, daß menschliches Serum E 600 in einer Konzentration von 10^{-4} molar fermentativ spaltet.

Geldmacher-v.Mallinckrodt, Pétényi, Flügel, Burgis, Dietzel, Metzner, Nirschel und Renner (1972) zeigten, daß die menschliche Serum-Paraoxonase ein sehr spezifisches Enzym ist, das schon auf geringfügige Veränderungen am Substratmolekül reagiert.

Wie Geldmacher-v.Mallinckrodt, Baumgartner, Pétényi, Burgis, Lindorf und Metzner (1971) bei 50 Versuchspersonen zeigten, besteht zwischen der Restaktivität der Serumcholinesterase (EC 3.1.1.8) nach Vergiftung mit E 600 ($c = 3{,}2 \times 10^{-8}$ M) und der Aktivität der Serumarylesterase bzw. Paraoxonase (EC 3.1.1.2) eine hochsignifikante Korrelation (Korrelationskoeffizient = + 0,82) derart, daß einer hohen Arylesterase-Aktivität eine hohe Cholinesterase-Restaktivität entspricht.

Von Geldmacher-v.Mallinckrodt, Rabast und Lindorf (1969) wurden nach Inkubation menschlicher Serum-Cholinesterasen mit E 600 unterschiedliche Vergiftungsgrade der Fermente durch den Hemmstoff festgestellt.

Bei Messung der Cholinesterase-Aktivität (Warburg-Apparatur; Substrat Acetylcholinchlorid) von 50 Seren nach Inkubation (60 min., 37° C, pH 7,7) mit E 600 in $3,2 \times 10^{-8}$ molarer Konzentration war eine Aufteilung in 3 Gruppen mit niedriger (0 - 5,5 %), mittlerer (13 - 20 %) und hoher (29 - 48 %) Restaktivität möglich (siehe Tabelle 1). Die gemessenen Restaktivitäten waren unabhängig von den Ausgangsaktivitäten.

Tabelle 1

Normalaktivität und Restaktivität nach Vergiftung von 50 menschlichen Serumproben mit E 600 ($c = 3,2 \times 10^{-8}$ molar) sowie Aufteilung der Seren in drei Gruppen (nach Geldmacher-v.Mallinckrodt et al., 1969)

Gruppe	Anzahl der Personen	davon ♂	davon ♀	Restaktivität n.Vergiftung in % d.Normalaktivität	Prozentualer Anteil d.Gruppe	Normalaktivität in µl CO_2/60 min und 0,05 ml Serum
I	30	19	11	0 - 5,5	60 %	122 - 250
II	10	3	7	13 - 20,5	20 %	135 - 235
III	10	7	3	29 - 48	20 %	130 - 272

Geldmacher-v.Mallinckrodt, Lindorf, Pétényi, Flügel, Fischer und Hiller (1972) konnten ebensowenig wie Krisch (1968) eine Geschlechtsabhängigkeit der drei Gruppen feststellen. Krisch (1968) fand jedoch bei der höheren Aktivitätsgruppe, daß der Mittelwert der Aktivität sowie die Streuung beim weiblichen Geschlecht größer war. Er vermutete, daß der von ihm erstmals bemerkte Polymorphismus der menschlichen Serum-Paraoxonase genetisch bedingt sein könnte.

Auch Geldmacher-v.Mallinckrodt, Lindorf, Pétényi, Flügel, Fischer und Hiller (1972) konnten aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse (von ihnen wurden 35 Familien mit insgesamt 52 Kindern untersucht) deutlich machen, daß der Polymorphismus der menschlichen Serum-Paraoxonase wahrscheinlich genetisch determiniert ist und durch ein einfaches 2-Allele-System erklärt werden kann.

II Problemstellung

Geldmacher-v.Mallinckrodt, Rabast und Lindorf (1969) stellten bei Inkubation von 50 menschlichen Seren mit E 600 in 3,2 x 10^{-8} molarer Konzentration - unabhängig von der Ausgangsaktivität der Serum-Cholinesterase - drei Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Restaktivität fest.

Geldmacher-v.Mallinckrodt, Lindorf, Pétényi, Flügel, Fischer und Hiller (1972)(siehe Tabelle 2) konnten ebenso wie Krisch (1968) keine Geschlechtsabhängigkeit der drei Gruppen beobachten. Krisch (1968) stellte jedoch fest, daß bei der höheren Aktivitätsgruppe der Mittelwert der Aktivität sowie die Streuung bei den Frauen größer war.

Tabelle 2

Prüfung einer Geschlechtsabhängigkeit der Paraoxonaseaktivität menschlicher Seren (Anti-ChE-Technik). (nach Geldmacher-v.Mallinckrodt et al.,1972)

Gruppe	n		Mittlere Restaktivität in % der Ausgangsaktivität mit Standardabweichung	
	♀	♂	♀	♂
I	54	55	2,36 ± 0,97	2,37 ± 1,11
II	19	18	16,12 ± 1,75	17,07 ± 1,77
III	8	7	39,43 ± 4,43	37,24 ± 5,00

Die Übereinstimmung zwischen den beiden Geschlechtern ist in jeder Gruppe mit 99,9 %-iger Wahrscheinlichkeit gesichert (t-Test).

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, daß innerhalb der Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Restaktivität der Serum-Paraoxonase keine Geschlechtsabhängigkeit besteht.
Bei den Gruppen mit mittlerer und hoher Serum-Paraoxonase-Restaktivität ist jedoch zu bedenken, daß die Anzahl der Probanden für einen echten Vergleich nicht ausreichend ist.

Ziel dieser Arbeit ist es, speziell bei den Gruppen mit mittlerer und hoher Restaktivität herauszufinden, ob eine geschlechtsgebundene Abhängigkeit vorhanden ist oder nicht.

Die in den durchgeführten Versuchen gewonnenen Versuchsergebnisse wurden nach folgendem Schema den Gruppen I, II oder III zugeordnet:

Gruppe		Restaktivität in % der Normalaktivität
I	(niedrig)	0 - 6
II	(mittel)	11 - 22
III	(hoch)	29 - 51

III Experimentelle Untersuchungen

1. Versuchsanordnung

Methodik zur Messung der Serum-Cholinesterase-aktivität mit Butyrylcholinjodid als Substrat (in der Warburg-Apparatur).

a) Gewinnung des Serums

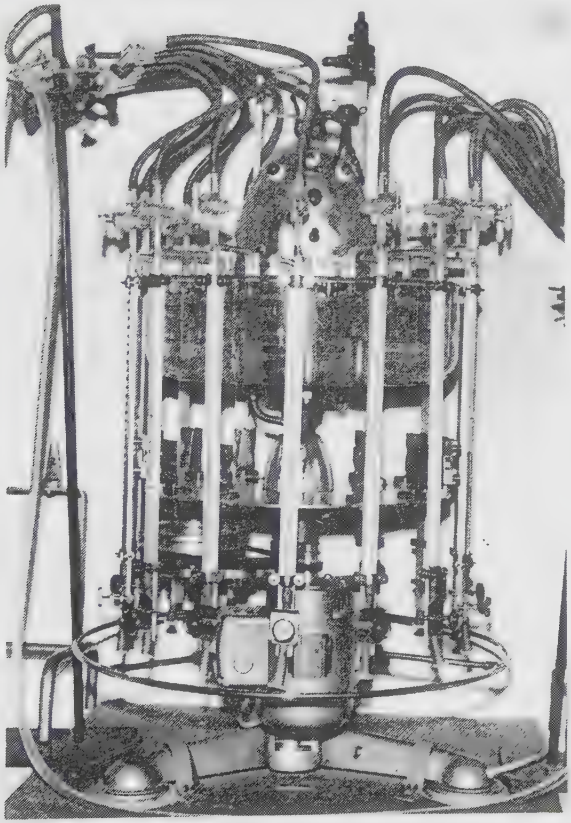
Es wurde 50 gesunden und zwar männlichen Probanden im Alter von 11 bis zu 66 Jahren, je 8 ml Blut entnommen, das nach der Entnahme 15 min. bei 1600 U/min zentrifugiert wurde, wobei das überstehende Serum nicht hämolytisch werden sollte. Das erhaltene Serum wurde sofort abgetrennt und spätestens nach zwei Tagen die Messung durchgeführt. Für die Zwischenzeit erfolgte eine Aufbewahrung im Kühlschrank bei + 5 Grad Celsius.

b) Angewandtes Meßverfahren

Die Serum-Cholinesteraseaktivität wurde in einer Warburg-Apparatur Typ V 85 der Firma Braun, Melsungen, mit der manometrischen Methode von Ammon (1934) in der Modifikation von Friedberg und Sakai (1958), jedoch bei einem pH-Wert von 7,2 bestimmt. Die Bedingungen der Inkubation mit E 600 wurden auf die nachfolgenden Aktivitätsmessungen abgestimmt. (Geldmacher-v.Mallinckrodt, Lindorf, Pétényi, Flügel, Fischer, Hiller, 1973). (Abb. 1)

Abb. 1

WARBURG - APPARATUR
Typ V 85



Die Warburggefäße im Wasserbad, angeschlossen an die Manometer und an die CO_2-N_2-Gemisch-Gasflasche

c) Inkubation mit E 600 (Paraoxon)

Für die Vergiftung des Fermentes wurde im Inkubationsansatz eine E 600-Konzentration $c = 3{,}2 \times 10^{-8}$ molar gewählt (Herstellung der E 600-Lösung siehe Geldmacher-v.Mallinckrodt, Rabast, Lindorf, 1969). Die Verdünnungsflüssigkeit war eine Mischung aus 10 Teilen einer 0,9 %-igen NaCl-Lösung und 3 Teilen einer 1,26 %-igen $NaHCO_3$-Lösung. Zur Vergiftung wurden 0,15 ml Serum mit 1,35 ml der entsprechenden E 600-haltigen Verdünnungslösung versetzt. Von den Inkubationsansätzen wurden je 0,5 ml in die Anhangsbirne eines Warburggefäßes gegeben, das im Hauptraum 1,5 ml einer 0,54 %-igen wässrigen Lösung von Butyrylcholinjodid enthielt.
Die Warburggefäße wurden nun an Manometer angeschlossen und in ein Wasserbad von 37° C gebracht. Anschließend wurden alle Manometer mit einem Gasgemisch aus 5 % CO_2 und 95 % N_2 20 Minuten lang begast.
Nach dem Begasen wurde noch so lange bei 37° C inkubiert, daß eine Gesamt-Inkubationszeit von 60 Minuten erreicht war. Der pH-Wert lag während der Inkubation etwa bei 7,7 (Süllmann, 1964).

d) Messung der Cholinesteraseaktivität

Nach beendeter Inkubation wurde die Serumverdünnung in der Anhangsbirne in den Hauptraum der Warburggefäße gekippt. Der pH-Wert lag nun bei 7,2 (Süllmann, 1964).

Es wurde bei geöffneten Hähnen 3 min. geschüttelt (Schüttelfrequenz 100/min) und anschließend die Manometergefäße geschlossen sowie eine Manometervordifferenz abgelesen. Der Manometerstand wurde dann nach 15 min. und 30 min. abgelesen.

Die Seren wurden in Doppelbestimmung mit und ohne E 600 bei Verwendung von Butyrylcholinjodid als Substrat auf ihre Restaktivität getestet. Zur Kontrolle liefen je Versuch zwei Leerwerte mit, in welchen die Anhangsbirne des Kölbchens nur Verdünnungslösung enthielt, wodurch die Eigenhydrolyse des Substrates erfaßt wurde.
Diese Doppelbestimmung wurde zweimal durchgeführt, sodaß in zwei Versuchsabläufen drei Seren mit jeweils insgesamt vier Leerwerten, vier unvergifteten und vier vergifteten Ansätzen auf ihre Restaktivität geprüft wurden. Es wurde darauf geachtet, ob der Anstieg der Manometersäulen linear erfolgte. War diese Forderung erfüllt, wurden die 30-Min.-Werte der Doppelmessung mit der entsprechenden Manometerkonstanten (Süllmann, 1964) multipliziert. Ebenso wurde der Leerwert errechnet. Sodann wurde das arithmetische Mittel beider Wertpaare gebildet und der Leerwert von dem Wert der Fermentmessung abgezogen. Auf die gleiche Weise wurde der zweite Versuchslauf ausgewertet und aus beiden Ergebnissen wiederum das arithmetische Mittel gebildet.

2. Versuchsergebnisse

Die an den 50 Personen gewonnenen Versuchsergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt und in Abbildung 2 graphisch dargestellt.

Tabelle 3

Normalaktivität und Restaktivität
der menschlichen Serum-Cholinesterase
nach Vergiftung mit E 600

AA = Ausgangsaktivität
RA = Restaktivität

Name	Vorname	Alter	Blutgr.	AA /ul CO_2/30Min.	RA in % der AA
31 Männer		Niederer Typ			
Drummer	Hans	45	0 Rh +	191,4	1,2
Huber	Manfred	33	A Rh +	244,0	2,8
Dauth	Günther	38	0 Rh +	222,3	5,7
Lettner	Franz	25	0 Rh +	184,0	4,8
Mayr	Peter	35	A Rh +	257,1	7,0
Müller	Edmund	18	0 Rh +	210,0	0,9
Poser	Erich	35	A Rh +	178,1	0,9
Femerling	Walter	65	0 Rh +	154,6	1,9
Rink	Peter	22	A Rh +	199,4	3,4
Koscielniak	Peter	24	0 rh -	227,0	4,2
Rösel	Leonhard	47	A rh -	227,7	1,4
Rösel	Hans	20	A rh -	239,3	3,2
Schuster	Richard	24	A rh -	173,3	1,6
Seltmann	Thomas	23	A Rh +	136,6	0,8
Denkinger	Rudolf	45	0 Rh +	224,2	8,1
Denkinger	Ulrich	11	0 Rh +	204,2	3,3

Tabelle 3 Fortsetzung

Brendel	Hans	47	O	Rh +	227,9	1,9
Riemann	Karlheinz	55	A	rh -	239,8	o,7
Populus	Jaques	21	A	Rh +	166,2	1,1
Le Fol	Jaques	21	B	rh -	240,4	1,6
Rüppel	Andreas	48	A	Rh +	224,5	2,5
Göbel	Siegfried	48	B	Rh +	220,8	0,6
Kreß	Peter	32	O	Rh +	204,0	0,4
Lengdorfer	Andreas	37	B	Rh +	243,9	3,2
Erlwein	Franz	30	B	Rh +	208,8	1,9
Demetz	Harald	23	B	Rh +	207,6	1,5
Krauthöfer	Konrad	54	O	Rh +	246,4	1,2
Beitter	Otto	51	O	Rh +	201,9	1,7
Schem	Otto	22	O	Rh +	230,1	0,5
Steinbrecher	Hartmut	25	O	rh -	178,8	1,3
Hartig	Walter	39	O	Rh +	250,5	1,2

14 Männer — Mittlerer Typ

Kliebhahn	Karl	26	O	Rh +	256,6	14,2
Roth	Klaus	15	A	Rh +	191,9	14,8
Horn	Hermann	48	A	rh -	221,7	19,5
v.d.Burg	Dieter	36	O	Rh +	213,0	10,8
Zenner	Michael	38	AB	Rh +	213,3	14,3
Pospichil	Josef	44	B	Rh +	224,7	13,9
Büchner	Leonhard	31	A	Rh +	207,9	11,2
Günther	Erwin	46	B	Rh +	157,4	18,7
Gaisbauer	Markus	27	O	Rh +	227,0	21,1
Münch	Karlheinz		A	Rh +	226,7	23,2
Renninger	Wolfgang	22	O	Rh +	197,3	15,1
Brand	Gerhard	26	O	Rh +	213,5	11,3
Rabiger	Rainald	22	A	Rh +	171,7	10,4
Göbel	Manfred	26	B	Rh +	284,7	23,9

Tabelle 3 Fortsetzung

5 Männer — Hoher Typ

Bickel	Wolfgang	27	0 rh -	232,5	29,4
Lederer	Wolfgang	22	0 Rh +	151,1	34,2
Lange	Wolfgang	22	0 Rh +	283,8	32,6
Kelp	Klaus	25	A rh -	243,6	32,8
Riemann	Thomas	22	0 Rh +	237,6	32,4

Bei der Auswertung wurden nicht berücksichtigt:

Mayr	Peter	35	A Rh +	257,1	7,0
Denkinger	Rudolf	45	0 Rh +	224,2	8,1
v.d.Burg	Dieter	36	0 Rh +	213,0	10,8
Münch	Karlheinz		A Rh +	226,7	23,2
Rabiger	Rainald	22	A Rh +	171,7	10,4
Göbel	Manfred	26	B Rh +	284,7	23,9

da die Meßwerte der Restaktivitäten außerhalb des sicher zuzuordnenden Bereichs lagen und deshalb in eine der drei Gruppen nicht eingeordnet werden konnten.

Die 44 Restaktivitäten der verbleibenden Versuchspersonen sind in Tabelle 4 nach Gruppen aufgeteilt.

Tabelle 4

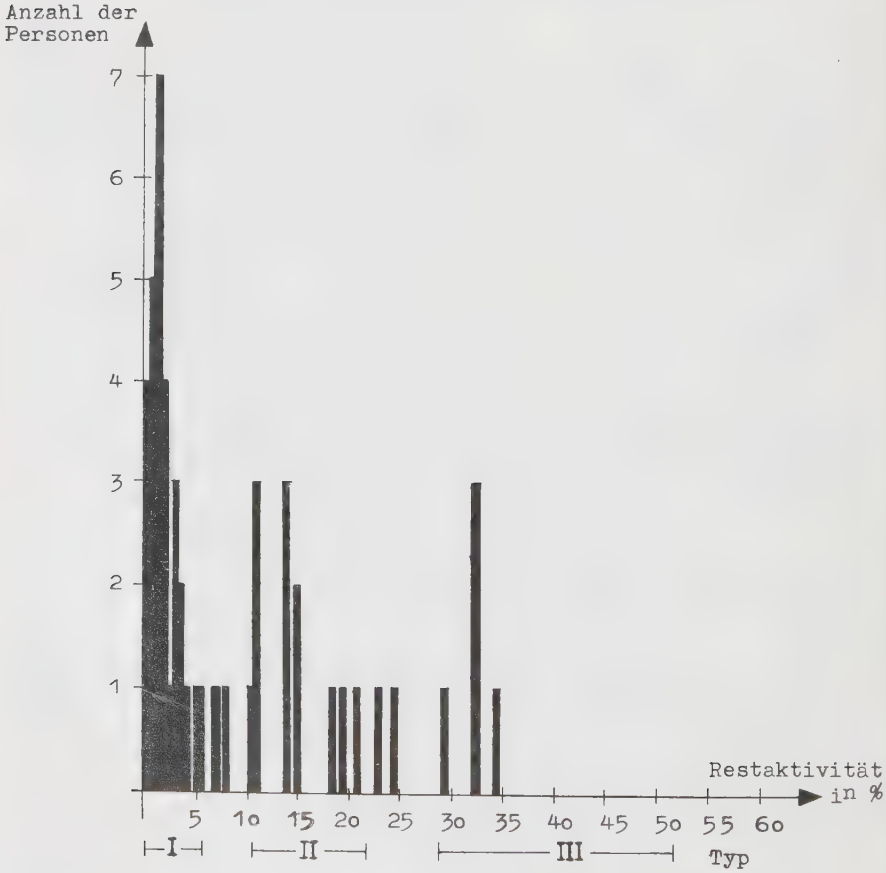
Normalaktivität und durchschnittliche Restaktivität nach Vergiftung von 44 menschlichen Seren mit E 600 (c = 3,2 x 10^{-8} molar) und Aufteilung in drei Gruppen

Gruppe	Anzahl der Personen	davon ♂	davon ♀	arithmetisches Mittel a.d.einz. Restaktivitäten	Normalaktivität in µl CO_2/30 Min und 0,05 ml Serum
I	29	29	-	1,97	137 - 257
II	10	10	-	15,41	157 - 285
III	5	5	-	32,26	151 - 284

Abbildung 2 gibt die Gesamtverteilung der Serum-Cholinesterase-Restaktivität von 50 Seren nach Vergiftung mit E 600 (c = 3,2 x 10^{-8} m) visuell wieder.

Abb. 2

Serum-Cholinesterase-Restaktivität von 50 Seren nach Vergiftung mit E 600 ($c=3,2x10^{-8}m$)



In der Tabelle 5 ist die Blutgruppenzugehörigkeit in dem System ABO sowie der Rhesusfaktor der Probanden angegeben.

Tabelle 5

Blutgruppenverteilung der 50 Versuchspersonen

Rh-Faktor	Blutgruppe A	B	AB	0
Rh +	11	7	1	21
rh -	6	1	-	3
Gesamt	17	8	1	24

Tabelle 6 gibt den Zusammenhang zwischen der Paraoxonase-Aktivität ausgedrückt als Serum-Cholinesterase-Restaktivität und den genannten Blutgruppen wieder.

Tabelle 6

Zusammenhang zwischen der Paraoxonaseaktivität ausgedrückt als Serum-Cholinesterase-Restaktivität und den genannten Blutgruppen

Restaktivität	Blutgruppe A		B		AB		0	
	Rh+	rh-	Rh+	rh-	Rh+	rh-	Rh+	rh-
niedriger Typ	7	4	4	1	-	-	13	2
mittlerer Typ	4	1	3	-	1	-	5	-
hoher Typ	-	1	-	-	-	-	3	1

3. Auswertung

Da zur Klärung der Fragestellung ein größeres Kollektiv des mittleren und hohen Typs erforderlich ist, als in dem hier untersuchten Probandengut vorhanden war, wurden Teile der Versuchsergebnisse der Arbeiten von Hartig (1974), Riemann, Schramm, Schwarzfischer (1975) und Zimmer (1975) mit zur Auswertung herangezogen, um zu einer aussagekräftigen Beantwortung zu kommen.

In Tabelle 7 sind die Meßergebnisse des erweiterten Kollektivs zusammengestellt.

Tabelle 7

Normalaktivität und durchschnittliche Restaktivität der Serum-Cholinesterase nach Vergiftung von menschlichen Seren (erweitertes Patientengut) mit E 600 ($c = 3{,}2 \times 10^{-8}$ molar)

Gruppe	Anzahl der Personen eigene		andere		gesamt		arithmetisches Mittel aus den einzelnen Restaktivitäten mit Standardabweichung		Normalaktivität in µlCO_2/30 Min.	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
II	10	-	17	31	27	31	15,90±3,05	16,65±3,20	55-285	60-218
III	5	-	17	32	22	32	34,98±5,60	36,01±5,62	151-293	106-258

Beim Vergleich der einzelnen Restaktivitäten beider Gruppen mit Hilfe des WILCOXON - Rangtests für unverbundene Stichproben ergibt sich für den Typ mit mittlerer Restaktivität (R = 0,80), ebenso wie für den Typ mit hoher Restaktivität (R = 0,73) kein signifikanter Unterschied.

Dieser Test zeigt, daß sowohl beim mittleren Typ(II) als auch beim hohen Typ (III) für das männliche Kollektiv der gleiche Mittelwert gilt wie für das weibliche.

IV Diskussion und Zusammenfassung

Bei der Gesamtverteilung der untersuchten 50 Probanden findet sich ein deutliches Überwiegen der Gruppe der Serum-Cholinesterase-Restaktivität niedrigen Typs, eine Bestätigung früherer Arbeiten von Geldmacher-v.Mallinckrodt und Mitarbeitern (1969).

Auf die beiden anderen, für diese Arbeit wichtigen Gruppen mit mittlerer und hoher Serum-Cholinesterase-Restaktivität nach Vergiftung mit E 600 ($c = 3{,}2 \times 10^{-8}$ molar) finden wir eine annähernd gleiche Verteilung der übrigen Versuchspersonen.

Um dieser Arbeit mehr Aussagekraft zu geben, wurden zu den selbst untersuchten 50 Versuchspersonen noch weitere 250 Probanden in die Auswertung mit einbezogen. Auf den mittleren Typ entfielen dann insgesamt 58 Probanden und auf den hohen Typ 54 Personen.

In der Gruppe mit mittlerer Serum-Cholinesterase-Restaktivität stehen sich 27 Männer und 31 Frauen gegenüber, während sich beim hohen Typ 22 Männer und 32 Frauen gegenüberstehen.

In den beiden Gruppen ergaben sich bei der Berechnung des arithmetischen Mittels aus den einzelnen Serum-Cholinesterase-Restaktivitäten bei beiden Geschlechtern annähernd gleiche Mittelwerte (siehe Tabelle 7).

Mit Hilfe des WILCOXON - Rangtests für unverbundene Stichproben konnte weder beim Typ mit mittlerer Restaktivität noch beim Typ mit hoher Restaktivität eine geschlechtsgebundene signifikante Abhängigkeit der Aktivität festgestellt werden.

Die Beobachtung von Krisch (1968), daß bei der höheren Aktivitätsgruppe der Mittelwert der Aktivität sowie die Streuung bei den Frauen größer war, konnte in der hier vorgelegten Arbeit nicht bestätigt werden.
Vielmehr wurde gezeigt, daß beim Typ mit hoher Serum-Cholinesterase-Restaktivität der Mittelwert der Aktivität sowie die Streuung bei beiden Geschlechtern annähernd gleich war.

V Literaturverzeichnis

1. Aldrigde, W.N.:

Serum esterases. 1. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination.

Biochem. J. 53, 110 - 117 (1953 a)

2. Aldrigde, W.N.:

Serum esterases. 2. An enzyme hydrolysing p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera.

Biochem. J. 53, 117 - 124 (1953 b)

3. Ammon, R.:

Die fermentative Spaltung des Acetylcholins

Pflügers Arch. ges. Physiol. 233, 486 - 491 (1934)

4. Augustinsson, K.-B., Heimbürger, G.:

The enzymic hydrolysis of organophosphorus compounds.

Biochem. biophys. Acta (amst.) 13, 303 - 304 (1954)

5. Augustinsson, K.-B.

Enzymatic hydrolysis of organophosphorus compounds. IV. Specifity studies.

Acta chem. scand. 8, 1533 - 1541 (1954)

6. Augustinsson, K.-B., Heimbürger, G.:

Enzymatic hydrolysis of organophosphorus compounds. V. Effect of phosphorylphosphatase on the inactivation of cholinesterase by organophosphorus compounds in vitro.

Acta chem. scand. 9, 310 - 318 (1955)

7. Erdös, E.G., Boggs, L.E.:

Hydrolysis of paraoxon in mammalian blood.

Nature (London) 190, 716 - 717 (1961)

8. Friedberg, K.D., Erdmann, W.D.:

Spontane Reaktivierung der durch Alkylphosphate (Paraoxon, Systox, Isosystox) blockierten Cholinesterase in vitro.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 237, 1 - 10 (1959)

9. Friedberg, K.D. und F. Sakai:

Spezifischer Nachweis von Vergiftungen mit Alkylphosphaten (E 600, E 605, Systox) im Blut und Hirngewebe mit Hilfe eines ferment-reaktivierenden Antidots (Pyridin-Aldoxim-Methyljodid, PAM).

Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 47, 580 - 598 (1958)

10. Geldmacher-v.Mallinckrodt, M., M. Pétényi, M. Flügel, H. Burgis, B. Dietzel, H. Metzner, H. Nirschel und O. Renner:

Zur Spezifität der menschlichen Serum-Paraoxonase.

Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. Bd. 354,337-340 (1973)

11. Geldmacher-v.Mallinckrodt, M., Rabast, U. und Lindorf, H.H.:

Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-Cholinesterasen mit E 600 (o,o-Diäthyl-o-(p-nitrophenyl)-phosphat).

Arch. Toxikol. 25, 223 - 224 (1969)

12. Geldmacher-v.Mallinckrodt, M., Lindorf, H.H., Pétényi, M., Flügel, M., Fischer, Th. und Hiller, Th.:

Genetisch determinierter Polymorphismus der menschlichen Serum-Paraoxonase (EC 3.1.1.2.).

Humangenetik 17, 333 - 334 (1973)

13. Geldmacher-v.Mallinckrodt, M., Baumgartner, W., Pétényi, M., Burgis, H., Lindorf, H.H. und Metzner, H.:

Korrelation zwischen der unterschiedlichen Vergiftbarkeit der Serum-Cholinesterase durch E 600 und der Aktivität des E 600-spaltenden Enzym-Systems in menschlichen Seren.

Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem. Bd.353, 217 - 220 (1972)

14. Hartig, Walter:

Untersuchungen über die Aktivität der menschlichen Serum-Paraoxonase nach körperlicher Belastung.

Dissertation Erlangen (1974)

15. Krisch, K.:

Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenyl-phosphat (E 600) durch menschliches Serum.

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 41 - 45 (1968)

16. Main, A.R.:

The punification of the enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (paraoxon) in sheep serum.

Biochem. J. 74, 10 - 20 (1960)

17. Mounter, L.A.:

Some studies of enzymatic effects of rabbit serum.

J. biol. Chem. 209, 813 - 817 (1954)

18. Riemann, Th.:

Dissertation Erlangen, in Vorbereitung

19. Schaumann, W., Schiller, M.:

Inaktivierung von Alkylphosphaten im Gehirn und im Serum.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 239, 114 - 125 (1960)

20. Schramm, G.:

Dissertation Erlangen, in Vorbereitung

21. Schwarzfischer, A.:

Untersuchungen zur Korrelation der Cholinesterase-Ausgangsaktivität des menschlichen Serums und der Restaktivität nach Vergiftung mit E 600 (o,o-Diäthyl-o-(p-nitrophenyl)-phosphat).

Dissertation Erlangen (1975)

22. Skrinjarik-Spoljar, M., Reiner, E.:

Hydrolysis of diethyl-p-nitrophenyl-phosphate and ethyl-p-nitrophenyl-ethylphosphonate by human sera.

Biochem. biophys. Acta (amst.) 165, 289 - 292 (1968)

23. Süllmann, E.:

Manometrische Methoden zur Untersuchung des Gewebsstoffwechsels.

In: Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-Chemischen Analyse, hrsg. von Lang, K. und Lehnartz, E. Bd. VI A, Teil A
Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York, Springer 1964

24. Zimmer, E.:

Untersuchungen über einen Zusammenhang zwischen der Paraoxonase-Aktivität des menschlichen Serums und der Blutgruppe A.

Dissertation Erlangen (1975)

Herrn Professor Dr. H. B. Wuermeling sage ich meinen aufrichtigen Dank für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und die Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, ihr freundliches Entgegenkommen und die überaus große Hilfsbereitschaft.

Herrn Dr. Lorke, Leiter des Institutes für Toxikologie der Fa. Bayer AG, bin ich sehr verbunden für die Überlassung von reinem E 600.

Lebenslauf

Personalien:	Manfred Göbel	geb. 14.9.1948 in Amberg/Opf.
	Staatsangehörigkeit:	deutsch
	Familienstand:	verheiratet, 2 Kinder
	Eltern:	Siegfried Göbel, Techn.Ang. Frieda Göbel, geb. Immler
Ausbildung:	Volksschule:	1954 - 1961 in Amberg/Opf.
	Handelsschule:	1961 - 1964 in Amberg Mittlere Reife 1964
	Lehrzeit:	1964 - Febr. 1967 bei der Maxhütte in Sulzbach-Rosenberg als Industriekaufmann Kaufmannsgehilfenprüfung 1967
	2. Bildungsweg:	1967 - 1970 Städt. Nürnberg-Kolleg Abitur 1970 in Nürnberg
	Universität:	in Erlangen Studium Physik/Mathematik in Erlangen 1971 - 1976 Medizin
	Prüfungen:	Vorphysikum in Erlangen 1972 Physikum in Erlangen 1973 Staatsexamen in Erlangen 1976

Erlangen, im August 1976

Manfred Erich Erasmus Göbel

Copy-Center 2000
852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197